

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.001

· 专家论坛 ·

CAR-T 细胞精准治疗血液恶性肿瘤发展进程中的四大突破及其存在的问题和解决对策

李梅芳^{1,2}, 周丽娟^{1,2}, 李玉华^{1,2} (1. 南方医科大学珠江医院 血液内科, 广东 广州 510282; 2. 精准免疫细胞治疗技术广东省工程研究中心, 广东 广州 510282)



李玉华 医学博士、教授、博士生导师。现任南方医科大学珠江医院血液内科主任, 精准免疫细胞治疗技术广东省工程中心负责人。主要从事血液肿瘤的生物治疗及靶向治疗研究。任中国医师协会血液科医师分会委员、中国抗癌协会血液肿瘤整合康复专业委员会副主任委员、中国研究型医院学会血液病精准诊疗专业委员会副主任委员、广东省医师协会血液科医师分会主任委员、广东省医学会血液学分会副主任委员等职务。主持国家自然科学基金、广东省重点项目等20余项。以第一或通信作者身份在 *Nat Nano*、*Nat Biomed Eng* 等国际学术期刊上发表SCI论文70余篇。获军队科技进步奖二等奖、广东医学科技奖二等奖等奖励5项; 获授权国家发明专利10项、美国发明专利1项。作为主编或副主编编写学术专著3部; 主笔及参编国内专家共识与指南12部。

【摘要】 血液系统恶性肿瘤严重威胁人类健康, CAR-T细胞疗法是治疗血液系统恶性肿瘤的有效方法, 是近年来发展最为迅猛的肿瘤免疫治疗方法之一。为获得高效低毒的CAR-T细胞, 经过不断发展及探索, CAR-T细胞疗法在血液恶性肿瘤中取得了一系列重大突破, 包括人源化CAR-T细胞技术、双靶点及多靶点CAR-T细胞技术、通用型CAR-T细胞技术和CAR-T细胞联合策略技术。人源化CAR-T细胞技术通过人源化改造, 降低其免疫原性; 双靶点及多靶点CAR-T细胞技术能够同时识别两种或多种肿瘤相关抗原, 减少抗原逃逸, 提高疗效; 通用型CAR-T细胞技术解决了成本高及可及性等问题; CAR-T细胞联合策略技术通过不同治疗方式的组合, 有效解决了一部分CAR-T细胞后复发等问题, 提高了其疗效和安全性等。尽管CAR-T细胞疗法在血液恶性肿瘤治疗中取得了重大突破, 但仍然面临着耐药与抗原逃逸、细胞毒性和治疗后复发等问题。本文介绍CAR-T细胞精准治疗血液恶性肿瘤进程中的重大突破成果及存在的问题与解决对策。

【关键词】 嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞; 精准治疗; 血液恶性肿瘤; 人源化; 双靶点; 多靶点; 通用型; 联合策略

【中图分类号】 R733; R730.51 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2025) 02-0127-13

CAR-T cell precise therapy for hematologic malignancies: four key breakthroughs, existing problems and solutions

LI Meifang^{1,2}, ZHOU Lijuan^{1,2}, LI Yuhua^{1,2} (1. Department of Hematology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China; 2. Guangdong Engineering Research Center of Precision Immune Cell Therapy Technology, Guangzhou 510282, Guangdong, China)

【Abstract】 Hematologic malignancies are a severe threat to human health. CAR-T cell therapy, as a highly effective treatment for hematologic malignancies, has become one of the fastest developing cancer immunotherapies in recent years. To obtain highly effective and low-toxicity CAR-T cells, through continuous development and exploration, CAR-T cell therapy has achieved a series of significant breakthroughs in treating hematologic malignancies, including humanized CAR-T cell technology, dual-target and multitarget CAR-T cell technology, universal CAR-T cell technology, and CAR-T cell combination strategy technology. Humanized CAR-T cell technology reduces immunogenicity through humanized modification. Dual-target and multi-target CAR-T cell technology recognizes two or more tumor antigens, minimizes antigen escape and enhance efficacy. Universal CAR-T cell technology solves problems such as high cost and accessibility issues. The CAR-T cell combination strategy technology effectively deals with CAR-T recurrence and enhances efficacy and safety by combining different treatment methods. Although CAR-T cell therapy has achieved

【基金项目】 国家自然科学基金(No.82270233)

【作者简介】 李梅芳(1989—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事血液肿瘤的生物及靶向治疗相关研究。E-mail: lmf442887107@126.com

【通信作者】 李玉华, E-mail: liyuhua2011gz@163.com

significant breakthroughs in the treatment of hematologic malignancies, it still faces challenges such as drug resistance, antigen escape, cytotoxicity, and posttreatment recurrence. This review presents the significant breakthroughs, existing problems, and solutions for CAR-T cell precise therapy for hematological malignancies.

[Key words] chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte (CAR-T cell); precise therapy; hematologic malignancies; humanized; dual target; multi-target; universal; combination strategy

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(2): 127-139. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.001]

中国血液系统恶性肿瘤发病率逐年上升,2019年发病总数为274 864例,约占全球的20%^[1-2]。针对血液恶性肿瘤,传统的治疗方法如化疗、放疗等虽有一定疗效,但因其局限性,并不能满足当前治疗要求。肿瘤细胞免疫治疗通过调动机体自身的抗肿瘤能力,达到控制和杀伤肿瘤细胞的目的。其中CAR-T细胞免疫疗法是近年来发展最为迅猛的肿瘤免疫治疗之一,其在血液肿瘤的治疗中取得了令人瞩目的成绩^[3-10]。世界上第一个接受CAR-T细胞精准治疗的白血病患者艾米莉·怀特海德(Emily Whitehead)已无癌生存12年。随着CAR-T细胞精准治疗技术的不断更新与优化,已逐渐改变血液肿瘤的治疗模式^[11-12]。

2017年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准两个CD19 CAR-T细胞产品阿基仑赛和司利弗明用于治疗复发或难治性大B细胞淋巴瘤^[13],目前全球已有

12款CAR-T细胞产品上市^[14-15](表1),其中中国自主研发产品占半壁江山。随着相关研究和应用的深入,CAR-T细胞疗法也暴露出一些问题,脱靶效应(on-target/off-tumor)、细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、神经系统毒性、生产成本高,以及治疗后复发等^[13,16-20]。尽管如此,这仍然是一个重要的新技术。如CD19 CAR-T细胞治疗B细胞淋巴瘤和急性白血病以及B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)CAR-T细胞治疗多发性骨髓瘤等,很多患者可达到长期缓解,提示可能治愈,且长期不良反应率低、能迅速改善患者的生活质量,而其他类型的免疫疗法需要长时间治疗或有长期不良反应损害患者生活质量的风险^[21-23]。本文就CAR-T细胞精准治疗血液恶性肿瘤进程中的重大突破成果和未来挑战进行总结、讨论及分析。

表1 已上市的CAR-T细胞产品

药物名称	靶点	获批时间	国家	适应证
司利弗明	CD19	2017年08月	美国	r/rB-ALL、r/rDLBCL、r/rFL
阿基仑赛	CD19	2017年10月	美国	r/rLBCL、r/rFL
brexu-cel	CD19	2020年07月	美国	r/rMCL、r/rB-ALL
利基迈仑赛	CD19	2021年02月	美国	r/rLBCL、r/rMCL、r/rFL
艾基维仑赛	BCMA	2021年03月	美国	r/rMM
阿基仑赛	CD19	2021年06月	中国	r/rLBCL
瑞基奥仑赛	CD19	2021年09月	中国	r/rLBCL、r/rFL
西达基奥仑赛	BCMA	2022年03月	美国	r/rMM
伊基奥仑赛	BCMA	2023年06月	中国	r/rMM
纳基奥仑赛	CD19	2023年11月	中国	r/rB-ALL
泽沃基奥仑赛	BCMA	2024年03月	中国	r/rMM
西达基奥仑赛	BCMA	2024年08月	中国	r/rMM

r/rB-ALL:relapsed or refractory B-acute lymphoblastic leukemia,复发或难治性急性B淋巴细胞白血病;r/rDLBCL:relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma,复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤;r/rLBCL:relapsed or refractory large B-cell lymphoma,复发或难治性大B细胞淋巴瘤;r/rFL:relapsed or refractory follicular lymphoma,复发或难治性滤泡淋巴瘤;r/rMCL:relapsed or refractory mantle cell lymphoma,复发或难治性套细胞淋巴瘤;r/rMM:relapsed or refractory multiple myeloma,复发或难治性多发性骨髓瘤。

1 重大突破之一:人源化CAR-T细胞技术

CAR-T细胞疗法是将T细胞进行体外活化、基因

修饰,使特异性识别肿瘤细胞表面分子的CAR表达于T细胞表面,通过CAR与肿瘤表面抗原特异性结合引起胞内信号分子活化,进一步激活T细胞发挥特异

性抗肿瘤作用^[24]。人源化CAR-T细胞治疗技术的出现,解决了传统CAR-T细胞精准治疗中存在的免疫原性问题。传统的CAR-T细胞精准治疗中,所使用的肿瘤识别序列多来源于鼠源抗体,回输人体后易被自身免疫系统清除,继而影响临床疗效^[25-26]。而人源化CAR-T细胞则通过人源化改造,降低了免疫原性,提高了治疗效果。

人源化CAR-T细胞在临床应用中取得了显著成果。例如,在B-ALL的临床研究(NCT02374333)中,人源化CD19 CAR-T细胞治疗取得了成功。经人源化改造的CD19抗体识别序列使CAR-T细胞体内存活时间更长,患者也获得了持续缓解,在既往CAR-T细胞治疗失败后使用人源化CAR-T细胞也同样有效^[27]。此外,人源化CAR-T细胞还在其他难治、复发的CD19阳性恶性血液病中显示出卓越的治疗效果。人源化CAR-T细胞相比传统CAR-T细胞具有以下优势:降低了免疫原性,减少了被自身免疫系统清除的风险;提高了治疗效果,延长了患者的生存期^[26,28]。截至2024年11月24日,以“Humanized CAR”、“人源化”为关键词分别在美国临床试验注册中心(<https://clinicaltrials.gov/>)和中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)进行检索,并进一步筛选血液肿瘤中人源化CAR-T细胞的临床试验项目,分别检索到相关临床试验18项和8项。

2 重大突破之二:双靶点及多靶点CAR-T细胞技术

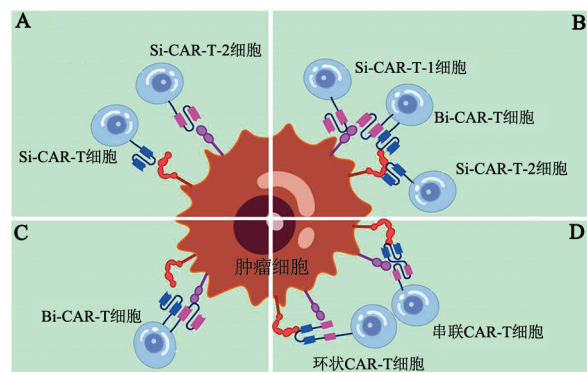
抗原表达的异质性,或者靶抗原的丢失、表达水平下调,会导致CAR-T细胞治疗无效^[20,26]。为克服肿瘤抗原丢失或者表达水平下调以增强CAR-T细胞的抗肿瘤效应,双靶点及多靶点CAR-T细胞治疗技术成为研究的热点之一。相较于传统的单靶点CAR-T细胞疗法,双/多靶点CAR-T细胞疗法能够同时识别两种或多种肿瘤相关抗原,从而更有效地减少肿瘤细胞的抗原逃逸,提高治疗的疗效。

2.1 双靶点CAR-T细胞的临床应用现状

根据双靶点CAR结构和治疗模式的不同,分为串联型、复合型、序贯型和共转导型双靶点CAR(图1)^[29]。相较于单靶点CAR-T细胞疗法,双靶点CAR-T细胞疗法的优势在于其能够降低肿瘤细胞的抗原逃逸。单靶点CAR-T细胞疗法在临床研究中显示出超过90%的完全缓解率(complete response rate, CRR)^[30],因此,对双靶点CAR-T细胞疗法的期望不仅是提高反应的持久性,还要在单靶点CAR-T细胞治疗后复发或难治的患者中重新诱导反应。

目前,双靶点CAR-T疗法已经在多种血液肿瘤中进行了广泛的研究,包括ALL、非霍奇金淋巴瘤

(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、MM和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)等。双靶点(bispecific, Bi-)CAR-T细胞疗法在持久性和长期临床获益[如更长的反应持续时间(duration of reaction, DOR)和OS]方面是否能超越单靶点(single-target, Si-)CAR-T细胞疗法存在争议^[29]。少数研究^[29-30]表明,双靶点CAR-T细胞在DOR和OS方面表现优于单靶点CAR-T细胞。但比较不同研究的数据发现,双靶点CAR-T细胞在DOR和OS上并没有优于单靶点CAR-T细胞,如ALL治疗中,tisagenlecleucel^[22]和CD19/CD22 Bi-CAR-T细胞^[31]的6个月无复发生存率(relapse-free survival, RFS)和OS相似;在B细胞淋巴瘤中,与CD19/CD20 Tandem Bi-CAR-T细胞疗法^[32]相比较,DLBCL tisagenlecleucel^[33]疗法的12个月无进展生存期(progression free survival, PFS)和MCL brexucabtagene autoleucel^[34]疗法的12个月PFS也均与之相近。然而,在一项CD19 CAR-T细胞与CD19/CD22 Bi-CAR-T细胞的头对头比较试验中显示,Bi-CAR-T细胞治疗的DOR更优^[30]。由于不同研究之间患者特征和辅助治疗的差异,若没有进行头对头研究,应谨慎解读这些结论。有CD19抗原逃逸或先前使用过CD19 CAR-T细胞治疗的患者,在接受替代的靶向CD19/CD20、CD19/CD22或CD20/CD22的Bi-CAR-T细胞治疗后实现了CR^[34-35]。因此,有临床数据支持对由于抵抗CD19 Si-CAR-T细胞治疗而复发的患者采用靶向CD19/CD20或CD19/CD22治疗^[36]。另外,在MM治疗中,BCMA-CAR和第二个CAR的组合仍在探索,BCMA/CD19^[37]和BCMA/CD38^[38]的双靶点CAR-T细胞疗法已进入临床,BCMA/CS1(SLAMF7)^[39-40]和BCMA/GPRC5D^[41]双靶点CAR-T细胞疗法即将进入临床。



A: 两种独立的Si-CAR-T细胞产品的鸡尾酒疗法/序贯输注;B: 一种双Bi-CAR-T细胞和两种独立的Si-CAR-T细胞组成的复合型双靶点CAR-T细胞;C: Bi-CAR-T细胞;D: 双价/环状串联CAR。

图1 双靶点CAR-T细胞的不同设计策略

2.2 三靶点CAR-T细胞的临床应用现状

在双靶点CAR-T细胞疗法取得成果的同时,三靶点CAR-T细胞的临床前研究也在积极进行中^[42-44]。目前,已有靶向CD19/CD20/CD22的三靶点CAR-T细胞在B-ALL治疗中的研究(NCT05010564)。三靶点CAR-T细胞疗法在双靶点CAR-T细胞的基础上进一步降低因抗原逃逸或丢失导致的复发风险,深度消除肿瘤细胞。但目前该技术还处于临床前研发阶段,仍需大量研究以评估其临床前毒性、产品开发工艺与质控、适应人群、给药剂量等问题。

双靶点及多靶点CAR-T细胞技术的出现,进一步提升了CAR-T细胞疗法的精准度和疗效。通过同时识别并攻击多个肿瘤相关抗原,这些新型CAR-T细胞能够更有效地克服肿瘤细胞的异质性和耐药性,为难治性血液肿瘤的治疗提供了新的可能。

3 重大突破之三:通用型CAR-T细胞(universal CAR-T cell, UCAR-T细胞)技术

当前,血液恶性肿瘤的CAR-T细胞精准治疗多采用患者自体来源的CAR-T细胞,随着应用的增加,也暴露了一系列问题^[45],包括患者不具备淋巴细胞采集条件^[46]、淋巴细胞功能欠佳导致CAR-T细胞制备失败^[47]、制备成本高且周期长^[48]、白血病细胞转染CAR后诱导产生CAR-T细胞耐药^[49]等,限制了CAR-T细胞技术的应用。针对上述困境,UCAR-T细胞技术应运而生,是近年来癌症免疫治疗领域的一个重要突破及未来发展方向,旨在解决自体CAR-T细胞疗法在制备过程复杂、成本高以及治疗可及性受限等方面的问题。

3.1 UCAR-T细胞的设计策略

UCAR-T的发展取决于基因编辑技术的进步,主要技术手段包括:CRISPR/Cas9、转录激活因子样效应物核酸酶、锌指蛋白核酸酶、同源重组、转座子系统^[50]。目前,UCAR-T细胞的研究主要分为两类(图2):同种异体CAR-T细胞和基于诱导多能干细胞(induced-pluripotent stem cell, iPSC)的CAR-T细胞。同种异体CAR-T细胞,即来源于健康供体的T细胞,经过基因编辑以减少其引起的排斥反应,是一种潜在的通用解决方案。这种方法的主要挑战在于克服移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和宿主抗移植物反应。研究者在减少或避免T细胞受体(T cell receptor, TCR)引发的反应方面做出了诸多尝试,例如利用基因编辑技术去除 $\alpha\beta$ T细胞中的TCR,敲除HLA相关分子(HLA I/II类),或者使用非TCR表达的淋巴细胞,如脐带血中分离的NK细胞^[50],从健康供体收集的 $\gamma\delta$ T细胞^[51],或白血病细

胞NK-92^[52-53]。为延长CAR-T细胞在体内的半衰期,可通过上调HLA-E、异体免疫防御受体(alloimmune defense receptor, ADR)、CD155等分子,避免宿主对同种异体CAR-T细胞的清除^[54]。NK细胞和 $\gamma\delta$ T细胞不会诱导GVHD,但在同种异体环境下会受到受体免疫系统的排斥,因此只能在淋巴消耗化疗后短暂使用^[55]。尽管如此,如何更有效地减少或控制免疫反应,仍是当前研究的热点。基于iPSC的UCAR-T细胞技术则为解决这一问题提供了另一种可能。iPSC具有自我更新和分化为多种细胞类型的能力,可以作为一种无限的、可扩展的细胞来源。通过基因编辑技术,可以诱导iPSC分化为具有特定抗原识别能力的UCAR-T细胞^[54]。

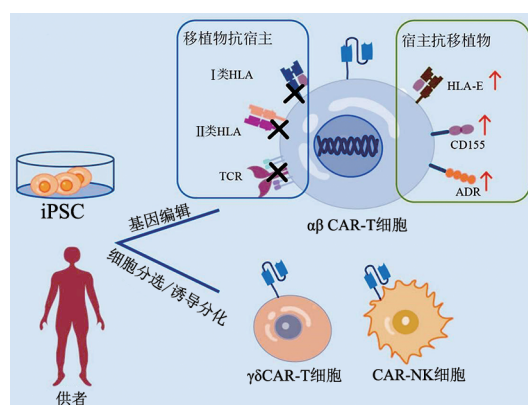


图2 两种UCAR-T细胞的设计策略

3.2 UCAR-T细胞临床应用现状

截至2024年11月24日,以“UCAR”/“Universal CAR”、“通用型CAR”/“UCAR”为关键词分别在美国临床试验注册中心(<https://clinicaltrials.gov/>)和中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)进行检索,可分别检索到UCAR-T细胞在血液肿瘤中应用的相关临床试验34项和10项。UCAR-T细胞在血液肿瘤方面研究涉及B-ALL的为24项、NHL 23项、AML 7项、MM 6项、T-ALL 3项。在同种异体现货型UCART19细胞治疗r/r B-ALL临床试验[CALM(NCT02746952)]^[56]中,共有25例患者入组并接受UCART19细胞治疗。中位随访时间为12.8个月,2例(8%)患者发生1级急性皮肤GVHD。14例患者死亡,其中9例死于疾病进展,5例死于感染或其他并发症,其中4例被认为与UCART19细胞或淋巴耗竭或两者均有关,总体缓解率(ORR)为48%,中位无复发生存期为7.4个月,PFS为2.1个月,OS为13.4个月。研究认为UCART19具有可控的安全性特征,并在经过大量预处理的r/r B-ALL成人患者中显示出抗白血病活性,异基因即用型CAR-T细胞可以安全地用于治疗复发B-ALL患者。在浙江大学血液病研究所的研

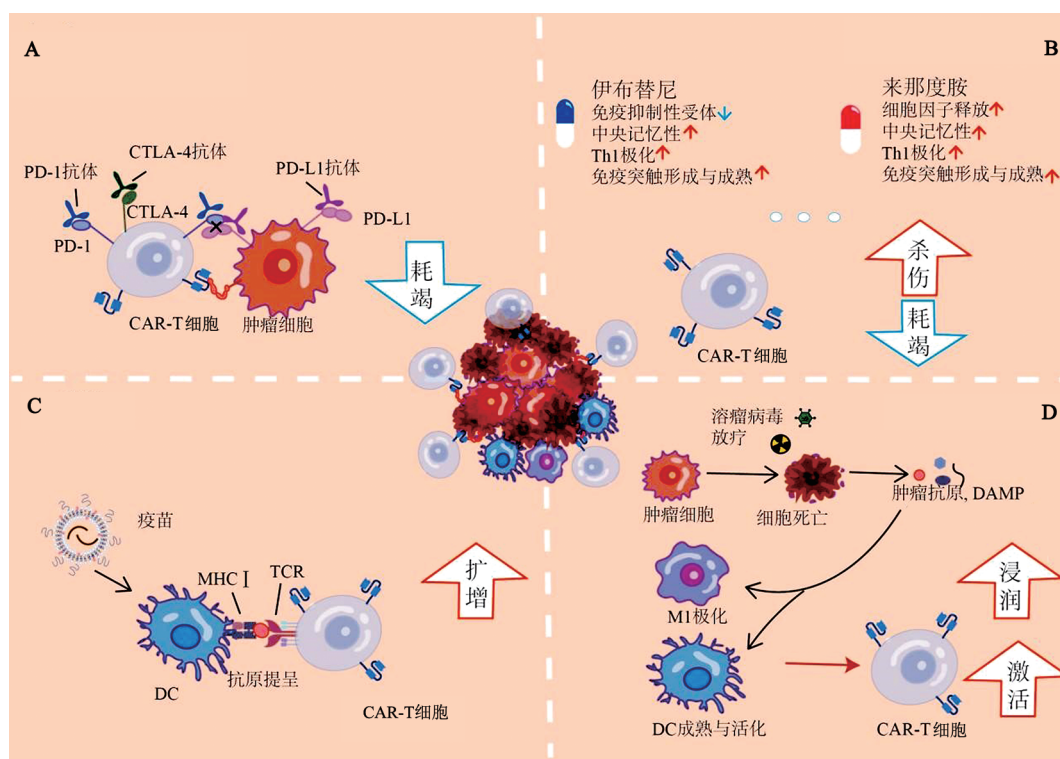
究团队开展的开放标签剂量递增 I 期研究中 (NCT04227015)^[57], 利用 CRISPR/Cas9 技术敲除 TCR α 恒定区 (TCR α constant, TRAC) 和 CD52 基因的通用型 CD19/CD22 CAR-T 细胞 (CTA101) 以避免宿主免疫介导的排斥反应, 结果显示, 未观察到 GVHD、神经毒性或基因组编辑相关的遗传毒性或染色体易位等不良事件。通过精准敲除 T 细胞表面的 TCR 表达和/或 MHC, 成功制备了不会引起 GVHD 的通用型 T 细胞^[58]。

UCAR-T 细胞技术的研发, 为 CAR-T 细胞疗法的广泛应用开辟了新道路。它利用健康供者的 T 细胞进行基因改造, 生产出可供多个患者使用的 UCAR-T 细胞, 不仅解决了自体 CAR-T 细胞疗法制备周期长、成本高昂的问题, 还为那些无法及时接受自体 CAR-T 细胞治疗的患者

提供了宝贵的治疗机会。

4 重大突破之四: CAR-T 细胞联合策略技术

CAR-T 细胞疗法已在多种血液系统恶性肿瘤中显示出良好的疗效, 但仍面临一些挑战, 如 CAR-T 细胞持久性不足、肿瘤复发、抗原逃逸及引起 CRS、免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell associated neurotoxic syndrome, ICANS)、噬血细胞综合征等相关不良反应等问题^[13, 16-20]。为了克服这些挑战, 研究人员正致力于开发组合治疗策略, 以增强 CAR-T 细胞疗法的疗效和安全性 (图 3)。这些组合治疗策略包括与免疫检查点抑制剂、小分子抗体类药物、放疗、细胞因子等联合使用 (表 2)^[59-60]。



A: 免疫检查点阻断; B: 小分子化合物库; C: 疫苗; D: 肿瘤抗原释放。

图3 提高CAR-T细胞疗效的组合策略

4.1 CAR-T 细胞联合免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂 (如 PD-1 和 PD-L1 抗体) 通过阻断 T 细胞的 PD-1 受体与癌细胞的 PD-L1 配体的结合, 从而解除癌细胞的抗原逃逸机制, 增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性, 在增强 CAR-T 细胞疗效方面展现出巨大潜力。目前, 已有多个临床试验探索了 CAR-T 细胞与免疫检查点抑制剂的联合使用, 显示出令人鼓舞的抗肿瘤反应^[59], CAR-T 细胞联合免疫检查点有较高的反应率和可控的毒性水平, 并能够刺激外周血中 CAR-T 细胞的扩增^[61]。靶向 LAG-3、TIM-3 和 TIGIT 的免疫检查点抑制剂, 有助于克服肿瘤微环境内的不同免疫抵抗机制, 从而增强 CAR-T 细胞治疗的疗效。例如, 在一项针对 r/r B-ALL

的临床试验^[62]中, 患者首先接受 CD19 CAR-T 细胞治疗, 随后接受抗 PD-1 抗体治疗, 结果显示, 这种联合疗法显著提高了患者的抗肿瘤反应, 增加了 CAR-T 细胞的扩增, 并降低了 PD-1 在 CAR-T 细胞上的共表达。类似的结果也在其他血液系统恶性肿瘤的临床试验中观察到^[61]。此外, 还可通过改造 CAR-T 细胞结构, 使其自身可持续产生免疫检查点抑制剂 (如 PD-L1 抗体和 PD-1 scFv 抗体等)^[63] 或者通过降低 CAR-T 细胞表面抑制性受体 (如 PD-1、TIM-3 和 LAG-3 等) 的表达^[64], 来增强 CAR-T 细胞的效应器功能。随着基因编辑技术和细胞培养技术的不断进步, 有望开发出更安全、更有效的 CAR-T 细胞疗法和免疫检查点抑制剂。

表2 采用 CAR-T 细胞联合治疗策略的临床试验

临床试验	CAR靶点	联合药物	联合药物功能	癌症类型
NCT04134325	CD30	nivolumab	PD-1 单抗	r/r cHL
NCT05659628	CD19	tislelizumab	PD-1 单抗	r/r DLBCL
NCT05310591	CD19	nivolumab	PD-1 单抗	B-ALL
NCT05052528	CD19	rituximab	CD20 单抗	r/r DLBCL
NCT05495464	CD19	acalabrutinib, rituximab	BTK 抑制剂, CD20 单抗	MCL
NCT04889716	CD19	obinutuzumab, glofitamab, mosunetuzumab	CD20 单抗, CD3/CD20 BiTE, CD3/CD20 BiTE	r/r DLBCL
NCT05260957	CD19	mosunetuzumab, polatuzumab vedotin	CD3/CD20 BiTE, CD79b 单抗	r/r NHL
NCT05633615	CD19	mosunetuzumab, polatuzumab vedotin	CD3/CD20 BiTE, CD79b 单抗	r/r DLBCL, FL
NCT03960840	CD19	ibrutinib	BTK 抑制剂	CLL, SLL
NCT05744037	CD19	ibrutinib	BTK 抑制剂	r/r NHL
NCT05020392	CD19	n/s	BTK 抑制剂	r/r B 细胞淋巴瘤
NCT04257578	CD19	acalabrutinib	BTK 抑制剂	B 细胞淋巴瘤
NCT04484012	CD19	acalabrutinib	BTK 抑制剂	r/r MCL
NCT05202782	CD19	zanubrutinib	BTK 抑制剂	B-NHL
NCT05873712	CD19	zanubrutinib	BTK 抑制剂	里希特综合征
NCT05672173	CD19	nivolumab, ibrutinib	PD-1 单抗, BTK 抑制剂	里希特综合征
NCT06045806	BCMA	来那度胺	沙利度胺衍生物	MM
NCT05801913	CMV-CD19	CMV-MVA triplex	疫苗	B-NHL
NCT05432635	CMV-CD19	CMV-MVA triplex	疫苗	B-NHL
NCT05381662	CD19	CD19 饲养 T 细胞	疫苗	ALL
NCT03291444	不限	DC	疫苗	ALL, AML, MDS
NCT05800405	CD19	—	放疗	r/r LBCL
NCT06104592	CD19	—	放疗	r/r LBCL
NCT05621096	CD19	—	放疗	r/r B-NHL
NCT04790747	n/s	—	放疗	r/r 血液恶性肿瘤
NCT05574114	CD19	—	放疗	B 细胞淋巴瘤
NCT05514327	CD19	—	放疗	r/r DLBCL
NCT06043323	CD19	—	放疗	r/r FL
NCT04601831	CD19	—	放疗	r/r NHL
NCT05336383	BCMA	—	放疗	r/r MM
NCT05665725	CD19	siltuximab	IL-6 抗体	NHL
NCT04975555	n/s	siltuximab	IL-6 抗体	血液肿瘤
NCT04205838	CD19	anakinra	IL-1Ra 抗体	r/r LBCL
NCT04148430	CD19	anakinra	IL-1Ra 抗体	B-ALL B 细胞淋巴瘤 B-NHL
NCT04150913	CD19	anakinra	IL-1Ra 抗体	NHL
NCT04432506	CD19	anakinra	IL-1Ra 抗体	B 系血液肿瘤
NCT04359784	CD19	anakinra	IL-1Ra 抗体	B-NHL
NCT05757219	CD19	itacitinib	JAK1 抑制剂	DLBCL
NCT05044039	CD19	duvelisib	PI3K 抑制剂	n/s
NCT04890236	CD19	duvelisib	PI3K 抑制剂	r/r DLBCL
NCT05993949	CD19	达沙替尼	BTK 抑制剂	ALL
NCT05523661	CD19/CD22	达沙替尼	BTK 抑制剂	Ph ⁺ ALL
NCT04603872	CD19, BCMA	达沙替尼	BTK 抑制剂	B-ALL, B-NHL, MM

临床研究数据截止于 2024 年 11 月 24 日(<https://clinicaltrials.gov>)。CMV-MVA triplex: cytomegalovirus-modified vaccinia Ankara triplex, 巨细胞病毒-改良安卡拉痘苗病毒三联疫苗; r/r cHL: relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma, 复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤; r/r NHL: relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma, 复发/难治性非霍奇金淋巴瘤; SLL: small lymphocyte lymphoma, 小淋巴细胞淋巴瘤; B-NHL: B cell non Hodgkin lymphoma, B 细胞非霍奇金淋巴瘤; MDS: myelodysplastic syndrome, 骨髓增生异常综合征; Ph ALL: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia, 费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病; AML: acute myeloid leukemia, 急性髓系白血病。

4.2 CAR-T联合抗体类和小分子药物

目前,已有多种抗体类药物被批准用于治疗不同的血液恶性肿瘤,如靶向CD20的利妥昔单抗、靶向CD3/CD20的双特异性T细胞结合器(bi-specific T-cell engager, BiTE)等,与CAR-T细胞联合使用可能增强疗效。将靶向CD20的抗体与已获批的靶向CD19/BCMA的CAR-T细胞产品相结合的双靶向策略,可能带来更有效的肿瘤细胞清除效果,并降低抗原逃逸的风险^[59]。临床前研究中已证实利妥昔单抗与CAR-T细胞联合使用具有协同作用,目前有多项临床试验正在研究这种联合疗法的疗效和安全性。多项临床试验^[65-66]表明,患者接受了CD19特异性CAR-T细胞联合利妥昔单抗的治疗,患者的长期结局显著改善。ZUMA-14试验(NCT04002401)在难治性LBCL患者中联合使用了CD19 CAR-T细胞和利妥昔单抗,结果显示,CRR为65%和ORR为88%,在中位随访时间17个月中,65%的缓解患者维持了缓解状态^[65]。在另一项涉及复发或难治性B-ALL的研究^[66]中,在CAR-T细胞治疗中加入利妥昔单抗显著改善了长期结局,微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性患者的CRR和OS率显著高于仅接受CAR-T细胞治疗组。

小分子药物因其独特的作用机制和较低的不良反应,在CAR-T联合治疗策略中也占据了重要地位,如布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂、来那度胺等药物的加入有望改善CAR-T细胞的增殖和持久性,从而提高疗效。临床前和早期临床试验表明,BTK抑制剂可以显著增强CAR-T细胞在体内的增殖和存活能力,从而提高其抗肿瘤疗效^[67]。在针对慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、MCL等的多项临床试验^[68-70]中,伊布替尼联合CD19 CAR-T细胞治疗的患者,其CRR显著高于仅接受CAR-T细胞治疗的患者;并且发现伊布替尼能够显著提升CAR-T细胞的功能,有效促进CD19-CAR-T细胞的增殖,从而进一步强化其在肿瘤清除方面的效能;与单独使用CAR-T细胞治疗相比,CRS的严重程度有所降低^[71],凸显了伊布替尼在增强CLL中CAR-T细胞疗效方面的潜力。来那度胺可以改善CD19-CAR-T细胞的功能,为使用这种联合疗法治疗DLBCL的临床试验提供了依据^[72]。MM患者的早期临床试验(NCT03455972)显示^[73],序贯输注CD19 CAR-T细胞和BCMA CAR-T细胞,然后在自体干细胞移植后进行来那度胺维持治疗,患者耐受性良好,且ORR达到100%,其中70%的患者在2年以上时间内保持MRD阴性。

基于这些初步且极具前景的试验结果,当前正有众多临床试验在深入探索将抗体类和小分子药物

与CAR-T细胞联合应用的治疗效果。

4.3 CAR-T细胞联合其他疗法

4.3.1 CAR-T细胞联合疫苗

肿瘤治疗性疫苗的设计旨在激活人体免疫系统,使其有效对抗癌细胞,并在临床前及临床研究中展现出了独特的潜力,特别是在与其他免疫疗法(诸如免疫检查点抑制剂)联合应用时,其疗效尤为显著^[74]。鉴于此,当前的临床试验正积极探索CAR-T细胞疗法与疫苗疗法的联合应用策略,其中疫苗能够特异性地靶向CAR-T细胞,旨在进一步提升其活化程度、增殖能力及持久性。研究数据^[75-77]表明,该联合疗法不仅不良反应可控,而且相较于单纯使用CAR-T细胞疗法,其疗效展现出了更为明显的优势,这充分彰显了利用癌症疫苗(尤其是DC疫苗)来增强CAR-T细胞持久性的巨大潜力。

4.3.2 CAR-T细胞联合放疗

放疗作为一种极具吸引力的联合治疗手段,在针对r/r DLBCL的一项II期临床试验(NCT03196830)^[78]中,放疗后接受CAR-T细胞治疗可使患者获得100%的缓解。更多CAR-T细胞联合放疗的临床试验也在积极开展中,以期进一步探索该方案的安全性和有效性(表2)。

4.3.3 CAR-T细胞联合细胞因子

细胞因子在CAR-T细胞联合应用中的潜力也逐渐被挖掘。临床前研究^[79-80]已揭示,白细胞介素-12(IL-12)能有效激活CAR-T细胞,目前正有两项临床试验(NCT02498912和NCT06343376)针对IL-12分泌型CAR-T细胞进行评估。同样值得关注的是,IL-15分泌型CAR-T细胞在实体瘤和血液肿瘤治疗中展现出更强的浸润能力和细胞毒性;IL-18分泌型CAR-T细胞则在ALL、NHL、MM等血液系统恶性肿瘤的研究中崭露头角(NCT04684563)^[81-82]。此外,IL-21对于维持CAR-T细胞的长期持久性至关重要。基因工程改造CAR-T细胞使其分泌抗CD47单链可变片段,已被验证具有分化调节作用,可显著增强CAR-T细胞的多功能特性,在体内外模型中有效提高CAR-T细胞抗肿瘤疗效^[83]。然而,细胞因子的持续分泌也带来了安全性方面的挑战。为解决这一问题,研究者设计仅在细胞活化时分泌细胞因子的CAR-T细胞,或采用正交细胞因子系统以降低潜在风险。研究^[84]显示,正交细胞因子方法与基于T细胞的免疫疗法相结合,不仅可增强工程T细胞的抗肿瘤功效,还可降低细胞因子持续分泌带来的风险。目前,一项针对携带正交IL-2受体的CD19 CAR-T细胞的I期临床试验(NCT05665062)正在开展。这不仅彰显了细胞因子在增强癌症治疗效果方面的巨大潜力,也为未来

CAR-T细胞疗法的进一步优化提供了重要方向。

综上所述, CAR-T联合治疗策略在血液肿瘤领域具有广阔的应用前景和巨大的发展潜力, 尽管临床试验患者队列小, 仍展现出广阔的前景, 有望提高CAR-T细胞疗效减少复发, 减少不良反应的发生, 提高治疗安全性。除了上文讨论的联合疗法外, 其他尚未进入临床开发的联合治疗方法也颇具前景。需临床前及临床研究持续探索CAR-T细胞疗法机制及潜力, 优化给药方案、最小化叠加毒性, 以及确定预测性生物标志物等。正在进行的临床试验将提供有关CAR-T细胞联合治疗的安全性、有效性和长期结局的宝贵数据, 指导未来的临床应用。

5 面临的挑战和应对策略

尽管CAR-T细胞疗法在血液肿瘤治疗中表现出显著成效, 且在发展中实现了技术上的重大突破, 包括人源化CAR-T细胞技术、双靶点/多靶CAR-T细胞技术、UCAR-T细胞技术和CAR-T细胞联合策略技术等, 但其临床应用仍面临生物学、技术性及其可行性等多方面挑战^[85-90]。解决这些问题不仅决定了CAR-T疗法的治疗效果, 也对其在更广泛癌症治疗领域的推广具有重要意义。

5.1 面临的挑战

5.1.1 耐药性与抗原逃逸

不管是人源化CAR-T细胞、双靶点/多靶CAR-T细胞还是UCAR-T细胞疗法, 其治疗效果均依赖于靶点抗原的稳定表达。然而, 某些血液肿瘤细胞通过以下机制产生耐药性: (1)靶点抗原丧失或下调, 例如, 接受抗CD19 CAR-T细胞治疗的部分B细胞恶性肿瘤患者由于CD19抗原的部分或完全丢失, 导致复发率高达30%~50%; (2)肿瘤克隆异质性: 肿瘤亚克隆间的靶点抗原表达差异使部分细胞逃避免疫监控; (3)免疫微环境抑制, 肿瘤微环境中的免疫抑制因子(如TGF- β 、IL-10)及调节性T细胞对CAR-T细胞的活性形成显著限制^[85-87]。

5.1.2 治疗相关不良反应

(1)同种异体CAR-T细胞治疗可能会引发强烈的免疫反应, 从而导致治疗失败或严重并发症; (2)基于iPSC的CAR-T细胞技术则可能存在基因突变或脱靶效应等安全风险; (3)TCR阴性细胞制备中残留少量($< 1\%$)TCR⁺细胞可能引发的GVHD风险; (4)基因编辑过程中潜在的脱靶效应和异常基因型问题等^[49, 91]。

此外, CAR-T细胞联合疗法也伴随着一些潜在的风险和挑战, 其会增加发生CRS和ICANS的风险^[92-93]。

5.1.3 CAR-T细胞的持久性不足

CAR-T细胞存续时间较短, 难以长期维持抗肿瘤

作用。这与以下因素相关: (1)CAR-T细胞的耗竭状态, 治疗过程中, 人源化CAR-T细胞仍可能因过度活化而失去功能(即功能性耗竭); (2)宿主免疫清除, 患者免疫系统可能将UCAR-T细胞视为外源物并清除, 导致CAR-T细胞效力减弱^[88]。

5.2 应对策略

5.2.1 靶点优化

(1)新靶点探索。针对抗原逃逸问题, 研究者还尝试开发靶向肿瘤微环境相关分子的CAR-T细胞。靶向肿瘤免疫抑制分子(如PD-L1、吲哚胺2,3-双加氧酶)的CAR-T细胞, 可以解除微环境中对免疫反应的抑制, 提高CAR-T细胞疗效。靶向肿瘤血管生成因子(如VEGF)的CAR-T细胞, 改善了实体肿瘤内的T细胞浸润障碍^[89]。(2)动态适应靶点的创新设计。最新的研究^[90]提出了逻辑门型CAR-T(Logic-Gated CAR-T)细胞的概念。这类CAR-T细胞通过布尔逻辑设计(如“AND”等逻辑门)实现更加精准的抗原识别, 降低脱靶效应。例如, “AND”逻辑门设计需要目标细胞同时表达两个抗原才能激活CAR-T细胞, 有效减少非肿瘤细胞被误杀的风险。

5.2.2 CAR结构改进与功能优化

CAR-T细胞的治疗效果与其CAR的结构及功能密切相关, 通过结构改进及功能优化可显著提升CAR-T细胞的功能^[91]。(1)优化结构域: 通过优化信号传导域和共刺激结构域, 可以显著提高CAR-T细胞的功能性, 如第四代CAR结合了CD28和4-1BB信号域的优势, 既能提供快速反应能力, 又能延长细胞活性和存续时间^[92-95]。通过增设靶向免疫调控元件, 恢复CAR-T细胞功能, 如在CAR结构中加入能够识别TGF- β 或IL-10的结构域, 使其能够直接在免疫抑制微环境中恢复功能。(2)设计开关型CAR-T细胞: 为解决CAR-T细胞联合策略技术带来的毒性管理问题, 在CAR-T细胞中植入可通过外源药物诱导的“终止信号”(如利妥昔单抗触发的CD20靶点), 在严重毒性发生时快速清除CAR-T细胞^[96], 也就是自杀开关型CAR-T细胞; 另外一种模式就是通过设计对药物敏感的人工受体, 可以实现对CAR-T细胞活性的实时调控, 也就是药物控制型CAR-T细胞, 例如使用小分子药物调节CAR-T细胞的激活程度。(3)细胞增殖与耗竭调控: 通过基因编辑技术调控细胞增殖相关途径, 可以延长人源化CAR-T细胞的功能寿命。敲除PD-1基因的CAR-T细胞可增强CAR-T细胞在免疫抑制微环境中的杀伤效力。此外, 通过修饰T细胞代谢途径如改善线粒体代谢功能, 可显著增加CAR-T细胞的活性和增殖能力^[97]。(4)减少GVHD: MHC是导致GVHD的主要抗原系统, 可以通过应用CRISPR RNA电穿孔来制造TCR

和MHC-I阴性的UCAR-T细胞,同时破坏内源性TCRA和 β -2微球蛋白基因,以此减少GVHD的发生^[39]。

5.2.3 个性化联合治疗的应用

不同患者的肿瘤表型和免疫背景具有显著差异,针对性设计CAR-T细胞联合策略疗法将成为未来趋势。(1)基于单细胞测序的靶点筛选:单细胞转录组测序技术能够全面解析患者肿瘤的抗原表达特征,从而制定个性化CAR-T细胞治疗方案^[86]。(2)精准靶点设计:针对患者特异性新抗原(neoantigen)开发个性化CAR-T细胞,有望进一步提高疗效并减少不良反应^[98]。(3)个体化治疗策略:基于分子分型结果,选择个体化的联合治疗策略,可有效提升临床疗效。

通过多层次的优化与创新,CAR-T细胞治疗有望克服当前面临的瓶颈,在血液肿瘤治疗及未来扩展到实体肿瘤领域中发挥更大作用。这些对策不仅聚焦于疗效提升,也有助于降低毒性、普及治疗。

6 结 语

CAR-T细胞精准疗法在血液肿瘤中的应用已成为免疫治疗领域的璀璨明珠,目前已成功应用于淋巴瘤、白血病、MM等多种血液肿瘤的基础研究与临床实践转化,如深入探索CAR-T细胞在血液肿瘤的免疫应答机制、精准预测治疗效果、优化不良反应的管理以及指导个体化的精准治疗方案等。随着人源化改造、双靶点及多靶点技术、UCAR-T细胞及联合策略等研究的不断深入和技术的不断革新,CAR-T细胞技术在指导个体化精准治疗方案上取得了重大突破,不仅体现在它直接针对肿瘤细胞进行精准打击,更在于它随着研究的深入,不断衍生出更为先进和多样化的治疗策略,为血液肿瘤的治疗揭开了新篇章。

随着CAR-T细胞疗法在血液肿瘤治疗中的成熟应用,其在临床和研究领域的成功经验为癌症治疗带来了全新视角。期待未来在以下几个方面进一步取得突破。(1)从血液肿瘤到实体肿瘤。相比血液肿瘤,实体肿瘤的治疗更加复杂,其肿瘤微环境、抗原异质性,以及T细胞浸润障碍等问题亟待解决。CAR-T细胞精准治疗血液肿瘤的成功经验表明,通过靶向微环境因子(如PD-L1、TGF- β)及开发增强浸润能力的CAR-T细胞,可能为实体肿瘤的治疗提供突破口。(2)提高CAR-T细胞疗法的普及性与个性化。UCAR-T细胞的研发为降低治疗成本和加快治疗流程带来了希望。未来,结合先进的基因编辑技术,如CRISPR/Cas9,可以进一步提高UCAR-T细胞的效率和安全性。此外,借助单细胞测序等技术,为患者制定个性化CAR-T细胞治疗方案也将成为趋势。(3)联合疗法的深入探索。随着对肿瘤生物学的深入了解,

联合疗法可能成为CAR-T细胞治疗的核心模式。特别是与放疗、化疗、免疫检查点抑制剂、癌症疫苗的联合,将从不同层面协同增强抗肿瘤效果。(4)技术革新推动疗法迭代。未来,人工智能和高通量筛选技术可能在CAR-T细胞疗法的研发中发挥重要作用。例如,通过机器学习模型预测肿瘤的抗原表型或患者的免疫微环境,有望加速新型CAR-T细胞的开发。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG N, WU J X, WANG Q, *et al.* Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 82[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37193689/>. DOI:10.1038/s41408-023-00853-3.
- [2] ZHAO A L, ZHOU H, YANG J R, *et al.* Epigenetic regulation in hematopoiesis and its implications in the targeted therapy of hematologic malignancies[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 71[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36797244/>. DOI:10.1038/s41392-023-01342-6.
- [3] ZHOU D L, ZHU X J, XIAO Y. CAR-T cell combination therapies in hematologic malignancies[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 69[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39026380/>. DOI:10.1186/s40164-024-00536-0.
- [4] SCHROEDER T, MARTENS T, FRANSECKY L, *et al.* Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(9): 1459-1469. DOI:10.1007/s00134-024-07576-4.
- [5] DAMIANI D, TIRIBELLI M. CAR-T cells in acute myeloid leukemia: where do we stand?[J/OL]. *Biomedicines*, 2024, 12(6): 1194[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38927401/>. DOI:10.3390/biomedicines12061194.
- [6] ZHENG R B, ZHU X J, XIAO Y. Advances in CAR-T-cell therapy in T-cell malignancies[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 49[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38915099/>. DOI: 10.1186/s13045-024-01568-z.
- [7] FISCHER L, GRIEB N, PLATZBECKER U, *et al.* CAR T cell therapy in multiple myeloma, where are we now and where are we heading for?[J]. *Eur J Haematol*, 2024, 112(1): 19-27. DOI:10.1111/ejh.14051.
- [8] HOUILLIER C, CHOQUET S. CAR T-cell therapy for central nervous system lymphoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2024, 26(11): 1521-1529. DOI:10.1007/s11912-024-01609-3.
- [9] REDDY S T, HOSOYA H, MIKKILINENI L. CAR T-cell therapy to treat multiple myeloma: current state and future directions[J/OL]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 44(1): 14[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39625587/>. DOI:10.1007/s10555-024-10219-1.
- [10] IMAI Y. Novel treatment strategies for hematological malignancies in the immunotherapy era[J]. *Int J Hematol*, 2024, 120(1): 3-5. DOI: 10.1007/s12185-024-03793-1.
- [11] LEICK M B, MAUS M V. CAR-T cells beyond CD19, UnCAR-Ted territory[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(S1): S34-S41. DOI: 10.1002/ajh.25398.
- [12] PASQUI D M, LATORRACA C D O C, PACHECO R L, *et al.* CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A

- systematic review[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(6): 601-618. DOI: 10.1111/ejh.13851.
- [13] LU J R, JIANG G. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 194[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209106/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01663-0.
- [14] GOYCO VERA D, WAGHELA H, NUH M, *et al*. Approved CAR-T therapies have reproducible efficacy and safety in clinical practice[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2378543 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39104200/>. DOI: 10.1080/21645515.2024.2378543.
- [15] NASIRI F, ASAADI Y, MIRZADEH F, *et al*. Updates on CAR T cell therapy in multiple myeloma[J/OL]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 102[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39261906/>. DOI: 10.1186/s40364-024-00634-5.
- [16] HUARTE E, O' CONNOR R S, PEEL M T, *et al*. Itacitinib (INCB039110), a JAK1 inhibitor, reduces cytokines associated with cytokine release syndrome induced by CAR T-cell therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(23): 6299-6309. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1739.
- [17] WEBER E W, PARKER K R, SOTILLO E, *et al*. Transient rest restores functionality in exhausted CAR-T cells through epigenetic remodeling[J/OL]. *Science*, 2021, 372(6537): eaba1786[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33795428/>. DOI: 10.1126/science.aba1786.
- [18] KEARL T J, FURQAN F, SHAH N N. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: outcomes and resistance mechanisms[J/OL]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 44(1): 12[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39617795/>. DOI: 10.1007/s10555-024-10228-0.
- [19] XIONG D, YU H J, SUN Z J. Unlocking T cell exhaustion: Insights and implications for CAR-T cell therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(8): 3416-3431. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.04.022.
- [20] TAO Z F, CHYRA Z, KOTULOVÁ J, *et al*. Impact of T cell characteristics on CAR-T cell therapy in hematological malignancies[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 213[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39627220/>. DOI: 10.1038/s41408-024-01193-6.
- [21] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [22] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, *et al*. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439-448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
- [23] FENG D M, SUN J. Overview of anti-BCMA CAR-T immunotherapy for multiple myeloma and relapsed/refractory multiple myeloma[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2020, 92(2): e12910[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471019/>. DOI: 10.1111/sji.12910.
- [24] TI D D, NIU Y F, WU Z Q, *et al*. Genetic engineering of T cells with chimeric antigen receptors for hematological malignancy immunotherapy[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(11): 1320-1332. DOI: 10.1007/s11427-018-9411-4.
- [25] HAN X L, CINAY G E, ZHAO Y F, *et al*. Adnectin-based design of chimeric antigen receptor for T cell engineering[J]. *Mol Ther* 2017, 25 (11), 2466-2476. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.07.009.
- [26] SOMMERMEYER D, HILL T, SHAMAH S M, *et al*. Fully human CD19-specific chimeric antigen receptors for T-cell therapy[J]. *Leukemia*, 2017, 31(10): 2191-2199. DOI: 10.1038/leu.2017.57.
- [27] CUI R, LYU C C, Li Q, *et al*. Humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy is safe and effective in lymphoma and leukemia patients with chronic and resolved hepatitis B virus infection[J]. *Hematol Oncol* 2021, 39 (1), 75-86. DOI: 10.1002/hon.2807.
- [28] MYERS R M, LI Y M, LEAHY A B, *et al*. Humanized CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cells in CAR-naive and CAR-exposed children and young adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27): 3044-3055. DOI: 10.1200/JCO.20.03458.
- [29] XIE B L, LI Z D, ZHOU J F, *et al*. Current status and perspectives of dual-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of hematological malignancies[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14 (13): 3230[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805001/>. DOI: 10.3390/cancers14133230.
- [30] WANG Y Y, YANG Y Y, HONG R M, *et al*. A retrospective comparison of CD19 single and CD19/CD22 bispecific targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(10): 105[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077713/>. DOI: 10.1038/s41408-020-00371-6.
- [31] TANG X W, KANG L Q, QI W, *et al*. Tandem CAR T cells targeting CD19 and CD22 is a safe and highly efficacious treatment for relapse/refractory ALL patients[J/OL]. *Blood*, 2019, 134: 1338 [2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-127890>. DOI: 10.1182/blood-2019-127890.
- [32] TONG C, ZHANG Y J, LIU Y, *et al*. Optimized tandem CD19/CD20 CAR-engineered T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2020, 136(14): 1632-1644. DOI: 10.1182/blood.2020005278.
- [33] WANG M, MUNOZ J, GOY A, *et al*. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14): 1331-1342. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347.
- [34] SCHUSTER S J, BISHOP M R, TAM C S, *et al*. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- [35] SHAH N N, JOHNSON B D, SCHNEIDER D, *et al*. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial[J]. *Nat Med*, 2020, 26 (10): 1569-1575. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.
- [36] GARDNER R A, ANNESLEY C, WILSON A, *et al*. Efficacy of SCRI-CAR19x22 T cell product in B-ALL and persistence of anti-CD22 activity[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 3035[2024-11-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3035. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3035.
- [37] ZHANG H, GAO L, LIU L, *et al*. A bcma and CD19 bispecific CAR-T for relapsed and refractory multiple myeloma[J/OL]. *Blood*, 2019, 134: 3147[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-131056>. DOI: 10.1182/blood-2019-131056.
- [38] MEI H, LI C G, JIANG H W, *et al*. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 161[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627333/>. DOI: 10.1186/s13045-

- 021-01170-7.
- [39] ZAH E, NAM E, BHUVAN V, *et al.* Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2283[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385241/>. DOI: 10.1038/s41467-020-16160-5.
- [40] CHEN K H, WADA M, PINZ K G, *et al.* A compound chimeric antigen receptor strategy for targeting multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 402-412. DOI:10.1038/leu.2017.302.
- [41] FERNÁNDEZ DE LARREA C, STAEHR M, LOPEZ A V, *et al.* Defining an optimal dual-targeted CAR T-cell therapy approach simultaneously targeting BCMA and GPRC5D to prevent BCMA escape-driven relapse in multiple myeloma[J]. *Blood Cancer Discov*, 2020, 1(2): 146-154. DOI:10.1158/2643-3230.BCD-20-0020.
- [42] SCHNEIDER D, XIONG Y, WU D R, *et al.* Trispecific CD19-CD20-CD22-targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(586): eabc6401[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762438/>. DOI:10.1126/scitranslmed.abc6401.
- [43] BIELAMOWICZ K, FOUSEK K, BYRD T T, *et al.* Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(4): 506-518. DOI: 10.1093/neuonc/nox182.
- [44] CARUSO H, HEIMBERGER A B. Comment on “Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma” [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(7): 1003-1004. DOI: 10.1093/neuonc/noy045.
- [45] MA X C, SHOU P S, SMITH C, *et al.* Interleukin-23 engineering improves CAR T cell function in solid tumors[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(4): 448-459. DOI:10.1038/s41587-019-0398-2.
- [46] LIN H L, CHENG J L, MU W, *et al.* Advances in universal CAR-T cell therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 744823[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34691052/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.744823.
- [47] SINGH N, ORLANDO E, XU J, *et al.* Mechanisms of resistance to CAR T cell therapies[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 65: 91-98. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.12.002.
- [48] SIEGLER E L, ZHU Y N, WANG P, *et al.* Off-the-shelf CAR-NK cells for cancer immunotherapy[J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(2): 160-161. DOI:10.1016/j.stem.2018.07.007.
- [49] RUELLA M, XU J, BARRETT D M, *et al.* Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1499-1503. DOI: 10.1038/s41591-018-0201-9.
- [50] SCHLEGEL L S, WERBROUCK C, BOETTCHER M, *et al.* Universal CAR 2.0 to overcome current limitations in CAR therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1383894[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38962014/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1383894.
- [51] DWIVEDI A, FU L, CHIEN C D, *et al.* Engineering off-the-shelf gamma delta CAR T cells for the treatment of acute myeloid leukemia[J/OL]. *Blood*, 2023, 142: 4827[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-190357>. DOI:10.1182/blood-2023-190357.
- [52] MONTAGNER I M, PENNA A, FRACASSO G, *et al.* Anti-PSMA CAR-engineered NK-92 cells: an off-the-shelf cell therapy for prostate cancer[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(6): 1382[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498368/>. DOI:10.3390/cells9061382.
- [53] UREÑA-BAILÉN G, DOBROWOLSKI J M, HOU Y J, *et al.* Preclinical evaluation of CRISPR-edited CAR-NK-92 cells for off-the-shelf treatment of AML and B-ALL[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12828[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361619/>. DOI: 10.3390/ijms232112828.
- [54] CICHOCKI F, VAN DER STEGEN S J C, MILLER J S. Engineered and banked iPSCs for advanced NK- and T-cell immunotherapies[J]. *Blood*, 2023, 141(8): 846-855. DOI: 10.1182/blood.2022016205.
- [55] CUTMORE L C, MARSHALL J F. Current perspectives on the use of off the shelf CAR-T/NK cells for the treatment of cancer[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1926[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923528/>. DOI:10.3390/cancers13081926.
- [56] BENJAMIN R, JAIN N, MAUS M V, *et al.* UCART19, a first-in-class allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia (CALM): a phase 1, dose-escalation trial[J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(11): e833-e843. DOI:10.1016/S2352-3026(22)00245-9.
- [57] HU Y X, ZHOU Y L, ZHANG M M, *et al.* CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(10): 2764-2772. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3863.
- [58] ZHAO J J, LIN Q D, SONG Y P, *et al.* Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 132[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482221/>. DOI:10.1186/s13045-018-0677-2.
- [59] USLU U, CASTELLI S, JUNE C H. CAR T cell combination therapies to treat cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1319-1325. DOI:10.1016/j.ccell.2024.07.002.
- [60] CHOUDHERY M S, ARIF T, MAHMOOD R, *et al.* CAR-T-cell-based cancer immunotherapies: potentials, limitations, and future prospects [J/OL]. *J Clin Med*, 2024, 13(11): 3202[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38892913/>. DOI:10.3390/jcm13113202.
- [61] CHONG E A, ALANIO C, SVOBODA J, *et al.* Pembrolizumab for B-cell lymphomas relapsing after or refractory to CD19-directed CAR T-cell therapy[J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1026-1038. DOI: 10.1182/blood.2021012634.
- [62] MAUDE S L, HUCKS G E, SEIF A E, *et al.* The effect of pembrolizumab in combination with CD19-targeted chimeric antigen receptor(CAR)T cells in relapsed acute lymphoblastic leukemia(ALL)[C]//2017年临床肿瘤学新进展学术研讨会(Best of ASCO 2017 China)论文集. 2017:81-81.
- [63] RAFIQ S, YEKU O O, JACKSON H J, *et al.* Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy *in vivo*[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(9): 847-856. DOI: 10.1038/nbt.4195.
- [64] MENGER L, SLEDZINSKA A, BERGERHOFF K, *et al.* TALEN-mediated inactivation of PD-1 in tumor-reactive lymphocytes promotes intratumoral T-cell persistence and rejection of established tumors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2087-2093. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-3352.
- [65] STRATI P, LESLIE L A, SHIRAZ P, *et al.* Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in combination with rituximab (Rtx) for the treatment (Tx)

- of refractory large B-cell lymphoma (R-LBCL): Outcomes of the phase 2 ZUMA-14 study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 7567[2024-11-10]. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.7567. DOI:10.1200/jco.2022.40.16_suppl.7567.
- [66] LI Y Z, LIU S N, CUI Q Y, *et al*. Rituximab improves clinical outcomes of CAR-T therapy for *t/r* B-ALL *via* sensitizing leukemia cells to CAR-T-mediated cytotoxicity and reducing CAR-T exhaustion[J/OL]. *Blood*, 2023, 142: 6803[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-184505>. DOI:10.1182/blood-2023-184505.
- [67] LI Y Z, CUI Q Y, LIU S N, *et al*. Rituximab potentially improves clinical outcomes of CAR-T therapy for *t/r* B-ALL *via* sensitizing leukemia cells to CAR-T-mediated cytotoxicity and reducing CAR-T exhaustion[J]. *Cell Oncol*, 2024, 47(5): 1649-1661. DOI:10.1007/s13402-024-00945-7.
- [68] FRAIETTA J A, BECKWITH K A, PATEL P R, *et al*. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(9): 1117-1127. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679134.
- [69] GILL S, VIDES V, FREY N V, *et al*. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(21): 5774-5785. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007317.
- [70] MINSON A, HAMAD N, CHEAH C Y, *et al*. CAR T cells and time-limited ibrutinib as treatment for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the phase 2 TARMAC study[J]. *Blood*, 2024, 143(8): 673-684. DOI:10.1182/blood.2023021306.
- [71] GAUTHIER J, HIRAYAMA A V, PURUSHE J, *et al*. Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure[J]. *Blood*, 2020, 135(19): 1650-1660. DOI:10.1182/blood.2019002936.
- [72] JIN Z, XIANG R F, QING K, *et al*. Lenalidomide overcomes the resistance to third-generation CD19-CAR-T cell therapy in preclinical models of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cell Oncol*, 2023, 46(4): 1143-1157. DOI:10.1007/s13402-023-00833-6.
- [73] SHI X L, YAN L Z, SHANG J J, *et al*. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5): 537-547. DOI: 10.1002/ajh.26486.
- [74] XIE X L, HU Y X, YE T, *et al*. Therapeutic vaccination against leukaemia *via* the sustained release of co-encapsulated anti-PD-1 and a leukaemia-associated antigen[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(5): 414-428. DOI:10.1038/s41551-020-00624-6.
- [75] MACKENSEN A, HAANEN J B A G, KOENECKE C, *et al*. CLDN6-specific CAR-T cells plus amplifying RNA vaccine in relapsed or refractory solid tumors: the phase 1 BNT211-01 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11): 2844-2853. DOI: 10.1038/s41591-023-02612-0.
- [76] TU S F, ZHOU L J, HUANG R, *et al*. Dendritic cell vaccines extend CAR T-cell persistence and improve the efficacy of CD19 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed adult B-ALL patients[J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(7): 1437-1440. DOI:10.1002/ajh.27349.
- [77] WU M R, ZHANG L T, ZHANG H Z, *et al*. CD19 chimeric antigen receptor-redirectioned T cells combined with epidermal growth factor receptor pathway substrate 8 peptide-derived dendritic cell vaccine in leukemia[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(6): 659-670. DOI:10.1016/j.jcyt.2019.03.313.
- [78] QU C J, PING N N, KANG L Q, *et al*. Radiation priming chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with high tumor burden[J]. *J Immunother*, 2020, 43(1): 32-37. DOI:10.1097/CJI.0000000000000284.
- [79] VAN DEN EYNDE A, GEHRCKEN L, VERHEZEN T, *et al*. IL-15-secreting CAR natural killer cells directed toward the pan-cancer target CD70 eliminate both cancer cells and cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 8[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38331849/>. DOI:10.1186/s13045-024-01525-w.
- [80] DAHER M, BASAR R, GOKDEMIR E, *et al*. Targeting a cytokine checkpoint enhances the fitness of armored cord blood CAR-NK cells [J]. *Blood*, 2021, 137(5): 624-636. DOI:10.1182/blood.2020007748.
- [81] AVANZI M P, YEKU O, LI X H, *et al*. Engineered tumor-targeted T cells mediate enhanced anti-tumor efficacy both directly and through activation of the endogenous immune system[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(7): 2130-2141. DOI:10.1016/j.celrep.2018.04.051.
- [82] NG B D, RAJAGOPALAN A, KOUSA A I, *et al*. IL-18-secreting multiantigen targeting CAR T cells eliminate antigen-low myeloma in an immunocompetent mouse model[J]. *Blood*, 2024, 144(2): 171-186. DOI:10.1182/blood.2023022293.
- [83] QIU Y Q, LIAO P Y, WANG H, *et al*. Enhanced tumor immunotherapy by polyfunctional CD19-CAR T cells engineered to secrete anti-CD47 single-chain variable fragment[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15): 4948-4966. DOI:10.7150/ijbs.86632.
- [84] ZHANG Q, HRESKO M E, PICTON L K, *et al*. A human orthogonal IL-2 and IL-2R β system enhances CAR T cell expansion and antitumor activity in a murine model of leukemia[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(625): eabg6986[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34936380/>. DOI:10.1126/scitranslmed.abg6986.
- [85] JAIN M D, SMITH M, SHAH N N. How I treat refractory CRS and ICANS after CAR T-cell therapy[J]. *Blood*, 2023, 141(20): 2430-2442. DOI:10.1182/blood.2022017414.
- [86] PLOCH W, SADOWSKI K, OLEJARZ W, *et al*. Advancement and challenges in monitoring of CAR-T cell therapy: a comprehensive review of parameters and markers in hematological malignancies [J/OL]. *Cancers*, 2024, 16(19): 3339[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39409959/>. DOI:10.3390/cancers16193339.
- [87] YAN T, ZHU L F, CHEN J. Current advances and challenges in CAR T-cell therapy for solid tumors: tumor-associated antigens and the tumor microenvironment[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 14[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36707873/>. DOI:10.1186/s40164-023-00373-7.
- [88] LÓPEZ-CANTILLO G, URUEÑA C, CAMACHO B A, *et al*. CAR-T cell performance: how to improve their persistence? [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878209[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35572525/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.878209.
- [89] KONG Y J, TANG L, YOU Y, *et al*. Analysis of causes for poor persistence of CAR-T cell therapy *in vivo*[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1063454[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36761742/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1063454.
- [90] HAN X, WANG Y, WEI J S, *et al*. Multi-antigen-targeted chimeric antigen receptor T cells for cancer therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*,

- 2019, 12(1): 128[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783889/>. DOI:10.1186/s13045-019-0813-7.
- [91] ZHA C Y, SONG J L, WAN M, *et al.* Recent advances in CAR-T therapy for the treatment of acute myeloid leukemia[J/OL]. *Ther Adv Hematol*, 2024, 15: 20406207241263489[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39050113/>. DOI:10.1177/20406207241263489.
- [92] ROSELLI E, BOUCHER J C, LI G B, *et al.* 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR-T cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003354[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34706886/>. DOI:10.1136/jitc-2021-003354.
- [93] XU D D, JIN G L, CHAI D F, *et al.* The development of CAR design for tumor CAR T cell therapy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13991-14004. DOI:10.18632/oncotarget.24179.
- [94] PHILIPSON B I, O'CONNOR R S, MAY M J, *et al.* 4-1BB costimulation promotes CAR T cell survival through noncanonical NF- κ B signaling[J/OL]. *Sci Signal*, 2020, 13(625): eaay8248[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234960/>. DOI: 10.1126/scisignal.aay8248.
- [95] ZHANG X H, LV X D, SONG Y P. Short-term culture with IL-2 is beneficial for potent memory chimeric antigen receptor T cell production[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1833-1838. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.12.041.
- [96] YU S N, YI M, QIN S, *et al.* Next generation chimeric antigen receptor T cells: safety strategies to overcome toxicity[J/OL]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 125[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429760/>. DOI:10.1186/s12943-019-1057-4.
- [97] WEI W, CHEN Z N, WANG K. CRISPR/Cas9: a powerful strategy to improve CAR-T cell persistence[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12317[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569693/>. DOI:10.3390/ijms241512317.
- [98] SKORKA K, OSTAPINSKA K, MALESA A, *et al.* The application of CAR-T cells in haematological malignancies[J/OL]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2020, 68(6): 34[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33156409/>. DOI:10.1007/s00005-020-00599-x.
- [收稿日期] 2024-12-02 [修回日期] 2025-01-13
[本文编辑] 向正华